

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fleming® 600mg, powder for injectable solution or infusion (IV use)

Fleming® 1200mg, powder for injectable solution or infusion (IV use)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Fleming® 600mg, powder for injectable solution or infusion

The active substances are amoxicillin and clavulanic acid. Each vial contains amoxicillin as amoxicillin sodium BP/Ph Eur 500 mg and clavulanic acid as potassium clavulanate BP/Ph Eur 100 mg.

Fleming® 1200mg, powder for injectable solution or infusion

The active substances are amoxicillin and clavulanic acid. Each vial contains amoxicillin as amoxicillin sodium BP/Ph Eur 1000 mg and clavulanic acid as potassium clavulanate BP/Ph Eur 200 mg.

Excipients with known effect:

Fleming powder for injectable solution or infusion contains sodium and potassium

This should be considered if you are on a controlled sodium diet.

This should be considered by patients with kidney problems or patients on a controlled potassium diet.

For the full list of excipients, see section 6. 1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Fleming® 600mg, powder for injectable solution or infusion

Each vial containing a white hygroscopic powder.

Fleming® 1200mg, powder for injectable solution or infusion

Each vial containing a white hygroscopic powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Fleming is indicated for the treatment of the following infections in adults and children (see sections 4.2, 4.4 and 5.1):

- Severe infections of the ear, nose and throat (such as mastoiditis, peritonsillar infections, epiglottitis, and sinusitis when accompanied by severe systemic signs and symptoms)
- Acute exacerbations of chronic bronchitis (adequately diagnosed)
- Community acquired pneumonia
- Cystitis
- Pyelonephritis
- Skin and soft tissue infections in particular cellulitis, animal bites, severe dental abscess with spreading cellulitis

- Bone and joint infections, in particular osteomyelitis
- Intra-abdominal infections
- Female genital infections.

Prophylaxis against infections associated with major surgical procedures in adults, such as those involving the:

- Gastrointestinal tract
- Pelvic cavity
- Head and neck
- Biliary tract surgery.
- Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and Method of Administration

Posology

Doses are expressed throughout in terms of amoxicillin/clavulanic acid content except when doses are stated in terms of an individual component.

The dose of Fleming that is selected to treat an individual infection should take into account:

- The expected pathogens and their likely susceptibility to antibacterial agents (see section 4.4)
- The severity and the site of the infection
- The age, weight and renal function of the patient as shown below.

The use of alternative presentations of Fleming (e.g. those that provide higher doses of amoxicillin and/or different ratios of amoxicillin to clavulanic acid) should be considered as necessary (see sections 4.4 and 5.1).

This Fleming powder for solution for injection or infusion provides a total daily dose of 3000 mg amoxicillin and 600 mg clavulanic acid when administered as recommended below. If it is considered that a higher daily dose of amoxicillin is required it is recommended that an alternative intravenous formulation of Fleming is selected in order to avoid administration of unnecessarily high daily doses of clavulanic acid.

The duration of therapy should be determined by the response of the patient. Some infections (e.g. osteomyelitis) require longer periods of treatment. Treatment should not be extended beyond 14 days without review (see section 4.4 regarding prolonged therapy).

Consideration should be given to local guidelines on appropriate dosing frequencies for amoxicillin/clavulanic acid.

Adults and children \geq 40 kg

For treatment of infections as indicated in section 4.1:1000 mg/ 200 mg every 8 hours.

For surgical prophylaxis	For procedures less than 1 hour in duration, the recommended dose of Fleming is 1000 mg/200 mg to 2000 mg/200 mg given at induction of anaesthesia
--------------------------	--

	<p>(Doses of 2000 mg/200 mg can be achieved by using an alternative intravenous formulation of Fleming).</p> <p>For procedures greater than 1 hour in duration, the recommended dose of Fleming is 1000 mg/200 mg to 2000 mg/200 mg given at induction of anaesthesia, with up to 3 doses of 1000 mg/200 mg in 24 hours.</p> <p>Clear clinical signs of infection at operation will require a normal course of intravenous or oral therapy post-operatively.</p>
--	--

Children < 40 kg

Recommended doses:

- Children aged 3 months and over: 25 mg/5 mg per kg every 8 hours
- Children aged less than 3 months or weighing less than 4 kg: 25 mg/5 mg per kg every 12 hours.

Elderly

No dose adjustment is considered necessary.

Renal impairment

Dose adjustments are based on the maximum recommended level of amoxicillin.

No dose adjustment is required in patients with creatinine clearance (CrCl) greater than 30 ml/min.

Adults and children ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Initial dose of 1000 mg/200 mg and then 500 mg/100 mg given twice daily
CrCl < 10 ml /min	Initial dose of 1000 mg/200 mg and then 500 mg/100 mg given every 24 hours
Haemodialysis	Initial dose of 1000 mg/200 mg and then followed by 500 mg/100 mg every 24 hours, plus a dose of 500 mg/100 mg at the end of dialysis (as serum concentrations of both amoxicillin and clavulanic acid are decreased)

Children < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	25 mg/5 mg per kg given every 12 hours
CrCl < 10 ml /min	25 mg/5 mg per kg given every 24 hours
Haemodialysis	25 mg/5 mg per kg given every 24 hours, plus a dose of 12.5 mg/2.5 mg per kg at the end of dialysis (as serum concentrations of both amoxicillin and clavulanic acid are decreased).

Hepatic impairment

Dose with caution and monitor hepatic function at regular intervals (see sections 4.3 and 4.4).

Method of administration

Fleming is for intravenous use.

Fleming may be administered either by slow intravenous injection over a period of 3 to 4 min directly into a vein or via a drip tube or by infusion over 30 to 40 min. Fleming is not suitable for intramuscular administration.

Children aged less than 3 months should be administered Fleming by infusion only.

Treatment with Fleming may be initiated by the use of an intravenous preparation and completed with an appropriate oral presentation as considered appropriate for the individual patient.

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances, to any of the penicillins or to any of the excipients listed in section 6.1.

History of a severe immediate hypersensitivity reaction (e.g. anaphylaxis) to another beta-lactam agent (e.g. a cephalosporin, carbapenem or monobactam).

History of jaundice/hepatic impairment due to amoxicillin/clavulanic acid (see section 4.8).

4.4 Special warnings and Precautions for use

Before initiating therapy with amoxicillin/clavulanic acid, careful enquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to penicillins, cephalosporins, or other beta-lactam agents (see sections 4.3 and 4.8).

Serious and occasionally fatal hypersensitivity reactions (including anaphylactoid and severe cutaneous adverse reactions) have been reported in patients on penicillin therapy. These reactions are more likely to occur in individuals with a history of penicillin hypersensitivity and in atopic individuals. If an allergic reaction occurs, amoxicillin/clavulanic acid therapy must be discontinued and appropriate alternative therapy instituted.

In the case that an infection is proven to be due to an amoxicillin-susceptible organisms(s) then consideration should be given to switching from amoxicillin/clavulanic acid to amoxicillin in accordance with official guidance.

This presentation of Fleming may not be suitable for use when there is a high risk that the presumptive pathogens have resistance to beta-lactam agents that is not mediated by beta-lactamases susceptible to inhibition by clavulanic acid. As no specific data for T>MIC are available and the data for comparable oral presentations are borderline, this presentation (without additional amoxicillin) may not be suitable for the treatment of penicillin-resistant *S. pneumoniae*.

Convulsions may occur in patients with impaired renal function or in those receiving high doses (see section 4.8).

Amoxicillin/clavulanic acid should be avoided if infectious mononucleosis is suspected since the occurrence of a morbilliform rash has been associated with this condition following the use of amoxicillin.

Concomitant use of allopurinol during treatment with amoxicillin can increase the likelihood of allergic skin reactions.

Prolonged use may occasionally result in overgrowth of non-susceptible organisms.

The occurrence at the treatment initiation of a feverish generalised erythema associated with pustula may be a symptom of acute generalised exanthemous pustulosis (AGEP) (see section 4.8). This reaction requires Fleming discontinuation and contraindicates any subsequent administration of amoxicillin.

Amoxicillin/clavulanic acid should be used with caution in patients with evidence of hepatic impairment (see sections 4.2, 4.3 and 4.8).

Hepatic events have been reported predominantly in males and elderly patients and may be associated with prolonged treatment. These events have been very rarely reported in children. In all populations, signs and symptoms usually occur during or shortly after treatment but in some cases may not become apparent until several weeks after treatment has ceased. These are usually reversible. Hepatic events may be severe, and in extremely rare circumstances, deaths have been reported. These have almost always occurred in patients with serious underlying disease or taking concomitant medications known to have the potential for hepatic effects (see section 4.8).

Antibiotic-associated colitis has been reported with nearly all antibacterial agents including amoxicillin and may range in severity from mild to life threatening (see section 4.8). Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhoea during or subsequent to the administration of any antibiotics. Should antibiotic-associated colitis occur, amoxicillin/clavulanic acid should immediately be discontinued, a physician be consulted and an appropriate therapy initiated. Anti-peristaltic medicinal products are contraindicated in this situation.

Periodic assessment of organ system functions, including renal, hepatic and haematopoietic function is advisable during prolonged therapy.

Prolongation of prothrombin time has been reported rarely in patients receiving amoxicillin/clavulanic acid. Appropriate monitoring should be undertaken when anticoagulants are prescribed concomitantly. Adjustments in the dose of oral anticoagulants may be necessary to maintain the desired level of anticoagulation (see sections 4.5 and 4.8).

In patients with renal impairment, the dose should be adjusted according to the degree of impairment (see section 4.2).

In patients with reduced urine output, crystalluria has been observed very rarely, predominantly with parenteral therapy. During the administration of high doses of amoxicillin, it is advisable to maintain adequate fluid intake and urinary output in order to reduce the possibility of amoxicillin crystalluria. In patients with bladder catheters, a regular check of patency should be maintained (see section 4.9).

During treatment with amoxicillin, enzymatic glucose oxidase methods should be used

whenever testing for the presence of glucose in urine because false positive results may occur with non-enzymatic methods.

The presence of clavulanic acid in Fleming may cause a non-specific binding of IgG and albumin by red cell membranes leading to a false positive Coombs test.

There have been reports of positive test results using the Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA test in patients receiving amoxicillin/clavulanic acid who were subsequently found to be free of Aspergillus infection. Cross-reactions with non-Aspergillus polysaccharides and polyfuranoses with Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA test have been reported. Therefore, positive test results in patients receiving amoxicillin/clavulanic acid should be interpreted cautiously and confirmed by other diagnostic methods.

Fleming powder for solution for injection or infusion contains sodium and potassium:

Fleming® 600mg, powder for injectable solution or infusion

- Fleming 600mg, powder for injectable solution contains 530.0 mg of amoxicillin sodium is equivalent to 500.0 mg of amoxicillin.

This should be considered if you are on a controlled sodium diet.

- Fleming 600mg, powder for injectable solution contains 119.0 mg of potassium clavulanate is equivalent to 100.0 mg of clavulanic acid.

This should be considered by patients with kidney problems or patients on a controlled potassium diet.

Fleming® 1200mg, powder for injectable solution or infusion

- Fleming 1200mg, powder for injectable solution contains 1060.0 mg of amoxicillin sodium is equivalent to 1000 mg of amoxicillin.

This should be considered if you are on a controlled sodium diet.

- Fleming 1200mg, powder for injectable solution contains 238.0 mg of potassium clavulanate is equivalent to 200.0 mg of clavulanic acid.

This should be considered by patients with kidney problems or patients on a controlled potassium diet.

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interactions

Oral anticoagulants

Oral anticoagulants and penicillin antibiotics have been widely used in practice without reports of interaction. However, in the literature there are cases of increased international normalised ratio in patients maintained on acenocoumarol or warfarin and prescribed a course of amoxicillin. If co-administration is necessary, the prothrombin time or international normalised ratio should be carefully monitored with the addition or withdrawal of amoxicillin. Moreover, adjustments in the dose of oral anticoagulants may be necessary (see section 4.4 and 4.8).

Methotrexate

Penicillins may reduce the excretion of methotrexate causing a potential increase in toxicity.

Probenecid

Concomitant use of probenecid is not recommended. Probenecid decreases the renal tubular secretion of amoxicillin. Concomitant use of probenecid may result in increased and prolonged blood levels of amoxicillin but not of clavulanic acid.

Mycophenolate mofetil

In patients receiving mycophenolate mofetil, reduction in pre-dose concentration of the active metabolite mycophenolic acid (MPA) of approximately 50% has been reported following commencement of oral amoxicillin plus clavulanic acid. The change in pre-dose level may not accurately represent changes in overall MPA exposure. Therefore, a change in the dose of mycophenolate mofetil should not normally be necessary in the absence of clinical evidence of graft dysfunction. However, close clinical monitoring should be performed during the combination and shortly after antibiotic treatment.

4.6 Pregnancy and Lactation

Pregnancy

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). Limited data on the use of amoxicillin/clavulanic acid during pregnancy in humans do not indicate an increased risk of congenital malformations. In a single study in women with preterm, premature rupture of the foetal membrane it was reported that prophylactic treatment with amoxicillin/clavulanic acid may be associated with an increased risk of necrotising enterocolitis in neonates. Use should be avoided during pregnancy, unless considered essential by the physician.

Breastfeeding

Both substances are excreted into breast milk (nothing is known of the effects of clavulanic acid on the breast-fed infant). Consequently, diarrhoea and fungus infection of the mucous membranes are possible in the breast-fed infant, so that breast-feeding might have to be discontinued. The possibility of sensitisation should be taken into account. Amoxicillin/clavulanic acid should only be used during breast-feeding after benefit/risk assessment by the physician in charge.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, undesirable effects may occur (e.g. allergic reactions, dizziness, convulsions), which may influence the ability to drive and use machines (see section 4.8).

4.8 Undesirable Effects

The most commonly reported adverse drug reactions (ADRs) are diarrhoea, nausea and vomiting. The ADRs derived from clinical studies and post-marketing surveillance with Fleming, sorted by MedDRA System Organ Class are listed below. The following terminologies have been used in order to classify the occurrence of undesirable effects.

Very common ($\geq 1/10$)

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Very rare ($< 1/10,000$)

Not known (cannot be estimated from the available data)

<u>Infections and infestations</u>	
Mucocutaneous candidosis	Common
Overgrowth of non-susceptible organisms	Not known
<u>Blood and lymphatic system disorders</u>	
Reversible leucopenia (including neutropenia)	Rare
Thrombocytopenia	Rare
Reversible agranulocytosis	Not known
Haemolytic anaemia	Not known
Prolongation of bleeding time and prothrombin time ¹	Not known
<u>Immune system disorders¹⁰</u>	
Angioneurotic oedema	Not known
Anaphylaxis	Not known
Serum sickness-like syndrome	Not known
Hypersensitivity vasculitis	Not known
<u>Nervous system disorders</u>	
Dizziness	Uncommon
Headache	Uncommon
Convulsions ²	Not known
Aseptic Meningitis	Not known
<u>Vascular disorders</u>	
Thrombophlebitis ³	Rare
<u>Gastrointestinal disorders</u>	
Diarrhoea	Very common
Nausea	Common
Vomiting	Common
Indigestion	Uncommon
Antibiotic-associated colitis ⁴	Not known
<u>Hepatobiliary disorders</u>	
Rises in AST and/or ALT ⁵	Uncommon
Hepatitis ⁶	Not known
Cholestatic jaundice ⁶	Not known
<u>Skin and subcutaneous tissue disorders⁷</u>	
Skin rash	Uncommon
Pruritus	Uncommon
Urticaria	Uncommon
Erythema multiforme	Rare
Stevens-Johnson syndrome	Not known
Toxic epidermal necrolysis	Not known
Bullous exfoliative-dermatitis	Not known
Acute generalised exanthemous pustulosis (AGEP) ⁹	Not known
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)	Not known

<u>Renal and urinary disorders</u>	
Interstitial nephritis	Not known
Crystalluria ⁸	Not known
1 See section 4.4 2 See section 4.4 3 At the site of injection 4 Including pseudomembranous colitis and haemorrhagic colitis (see section 4.4) 5 A moderate rise in AST and/or ALT has been noted in patients treated with beta-lactam class antibiotics, but the significance of these findings is unknown. 6 These events have been noted with other penicillins and cephalosporins (see section 4.4). 7 If any hypersensitivity dermatitis reaction occurs, treatment should be discontinued (see section 4.4). 8 See section 4.9 9 See section 4.4 10 See sections 4.3 and 4.4	

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

4.9 Overdose

Symptoms and signs of overdose

Gastrointestinal symptoms and disturbance of the fluid and electrolyte balances may be evident. Amoxicillin crystalluria, in some cases leading to renal failure, has been observed (see section 4.4).

Convulsions may occur in patients with impaired renal function or in those receiving high doses.

Amoxicillin has been reported to precipitate in bladder catheters, predominantly after intravenous administration of large doses. A regular check of patency should be maintained (see section 4.4)

Treatment of intoxication

Gastrointestinal symptoms may be treated symptomatically, with attention to the water/electrolyte balance.

Amoxicillin/clavulanic acid can be removed from the circulation by haemodialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic Properties

Pharmacotherapeutic group: Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors;
ATC code: J01CR02.

Mode of action

Amoxicillin is a semisynthetic penicillin (beta-lactam antibiotic) that inhibits one or more enzymes (often referred to as penicillin-binding proteins, PBPs) in the biosynthetic pathway of bacterial peptidoglycan, which is an integral structural component of the bacterial cell wall. Inhibition of peptidoglycan synthesis leads to weakening of the cell wall, which is usually followed by cell lysis and death.

Amoxicillin is susceptible to degradation by beta-lactamases produced by resistant bacteria and therefore the spectrum of activity of amoxicillin alone does not include organisms which produce these enzymes.

Clavulanic acid is a beta-lactam structurally related to penicillins. It inactivates some beta-lactamase enzymes thereby preventing inactivation of amoxicillin. Clavulanic acid alone does not exert a clinically useful antibacterial effect.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

The time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) is considered to be the major determinant of efficacy for amoxicillin.

Mechanisms of resistance

The two main mechanisms of resistance to amoxicillin/clavulanic acid are:

- Inactivation by those bacterial beta-lactamases that are not themselves inhibited by clavulanic acid, including class B, C and D.
 - Alteration of PBPs, which reduce the affinity of the antibacterial agent for the target.
- Impermeability of bacteria or efflux pump mechanisms may cause or contribute to bacterial resistance, particularly in Gram-negative bacteria.

Breakpoints

MIC breakpoints for amoxicillin/clavulanic acid are those of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Organism	Susceptibility Breakpoints (µg/ml)		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Coagulase-negative staphylococci ²	≤ 0.25		> 0.25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	>8
Gram-negative Anaerobes ¹	≤ 4	8	>8
Gram-positive Anaerobes ¹	≤ 4	8	>8
Non-species related breakpoints ¹	≤ 2	4-8	>8

1 The reported values are for Amoxicillin concentrations. For susceptibility testing purposes, the concentration of clavulanic acid is fixed at 2 mg/l.
2 The reported values are oxacillin concentrations.
3 Breakpoint values in the table are based on ampicillin breakpoints.
4 The resistant breakpoint of R>8 mg/l ensures that all isolates with resistance mechanisms are reported resistant.
5 Breakpoint values in the table are based on benzylpenicillin breakpoints.

The prevalence of resistance may vary geographically and with time for selected species, and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent in at least some types of infections is questionable.

Commonly susceptible species

<p><u>Aerobic Gram-positive micro-organisms</u></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible)£ <i>Coagulase-negative staphylococci</i> (methicillin-susceptible) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> and other beta-haemolytic streptococci <i>Streptococcus viridans</i> group</p> <p><u>Aerobic Gram-negative micro-organisms</u></p> <p><i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>§ <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Anaerobic micro-organisms</u></p> <p><i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Species for which acquired resistance may be a problem</u></p>
<p><u>Aerobic Gram-positive micro-organisms</u></p> <p><i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p><u>Aerobic Gram-negative micro-organisms</u></p> <p><i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Inherently resistant organisms</u></p>
<p><u>Aerobic Gram-negative micro-organisms</u></p> <p><i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Other micro-organisms</u></p> <p><i>Chlamydomydia pneumoniae</i> <i>Chlamydomydia psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Natural intermediate susceptibility in the absence of acquired mechanism of resistance. £ All methicillin-resistant staphylococci are resistant to amoxicillin/clavulanic acid § All strains with resistance to amoxicillin that is not mediated by beta-lactamases are resistant to amoxicillin/clavulanic acid. 1 This presentation of amoxicillin/clavulanic acid may not be suitable for treatment of <i>Streptococcus pneumoniae</i> that are resistant to penicillin (see sections 4.2 and 4.4). 2 Strains with decreased susceptibility have been reported in some countries in the EU with a frequency higher than 10%.</p>

5.2 Pharmacokinetic Properties

Absorption

The pharmacokinetic results for studies, in which amoxicillin/clavulanic acid was administered to groups of healthy volunteers as either 500 mg/100 mg or 1000 mg/200 mg given as a bolus intravenous injection are presented below.

Mean (\pm SD) pharmacokinetic parameters Bolus intravenous injection					
Dose administered	Amoxicillin				
	Dose	Mean peak serum conc (μ g/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Urinary recovery (% 0 to 6 h)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32.2	1.07	25.5	66.5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105.4	0.9	76.3	77.4
Clavulanic acid					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10.5	1.12	9.2	46.0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28.5	0.9	27.9	63.8

AMX – amoxicillin, CA – clavulanic acid

Distribution

About 25% of total plasma clavulanic acid and 18% of total plasma amoxicillin is bound to protein. The apparent volume of distribution is around 0.3-0.4 l/kg for amoxicillin and around 0.2 l/kg for clavulanic acid.

Following intravenous administration, both amoxicillin and clavulanic acid have been found in gall bladder, abdominal tissue, skin, fat, muscle tissues, synovial and peritoneal fluids, bile and pus. Amoxicillin does not adequately distribute into the cerebrospinal fluid.

From animal studies there is no evidence for significant tissue retention of drug-derived material for either component. Amoxicillin, like most penicillins, can be detected in breast milk. Trace quantities of clavulanic acid can also be detected in breast milk (see section 4.6).

Both amoxicillin and clavulanic acid have been shown to cross the placental barrier (see section 4.6).

Biotransformation

Amoxicillin is partly excreted in the urine as the inactive penicilloic acid in quantities equivalent to up to 10 to 25% of the initial dose. Clavulanic acid is extensively metabolized in man, and eliminated in urine and faeces and as carbon dioxide in expired air.

Elimination

The major route of elimination for amoxicillin is via the kidney, whereas for clavulanic acid it is by both renal and non-renal mechanisms.

Amoxicillin/clavulanic acid has a mean elimination half-life of approximately one hour and a mean total clearance of approximately 25 l/h in healthy subjects. Approximately 60 to

70% of the amoxicillin and approximately 40 to 65% of the clavulanic acid are excreted unchanged in urine during the first 6 h after administration of a single 500/100 mg or a single 1000/200 mg bolus intravenous injection. Various studies have found the urinary excretion to be 50-85% for amoxicillin and between 27-60% for clavulanic acid over a 24 hour period. In the case of clavulanic acid, the largest amount of drug is excreted during the first 2 hours after administration.

Concomitant use of probenecid delays amoxicillin excretion but does not delay renal excretion of clavulanic acid (see section 4.5).

Age

The elimination half-life of amoxicillin is similar for children aged around 3 months to 2 years and older children and adults. For very young children (including preterm newborns) in the first week of life the interval of administration should not exceed twice daily administration due to immaturity of the renal pathway of elimination. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

Renal impairment

The total serum clearance of amoxicillin/clavulanic acid decreases proportionately with decreasing renal function. The reduction in drug clearance is more pronounced for amoxicillin than for clavulanic acid, as a higher proportion of amoxicillin is excreted via the renal route. Doses in renal impairment must therefore prevent undue accumulation of amoxicillin while maintaining adequate levels of clavulanic acid (see section 4.2).

Hepatic impairment

Hepatically impaired patients should be dosed with caution and hepatic function monitored at regular intervals.

5.3 Preclinical Safety Data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on studies of safety pharmacology, genotoxicity and toxicity to reproduction.

Repeat dose toxicity studies performed in dogs with amoxicillin/clavulanic acid demonstrate gastric irritancy and vomiting, and discoloured tongue.

Carcinogenicity studies have not been conducted with amoxicillin/clavulanic acid.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

None.

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those

mentioned in section 6.6.

Fleming Intravenous should not be mixed with blood products, other proteinaceous fluids such as protein hydrolysates or with intravenous lipid emulsions. If prescribed concomitantly with an aminoglycoside, the antibiotics should not be mixed in the syringe, intravenous fluid container or giving set because loss of activity of the aminoglycoside can occur under these conditions.

Fleming solutions should not be mixed with infusions containing glucose, dextran or bicarbonate.

6.3 Shelf life

Powder in vials

24 months

Reconstituted vials (for intravenous injection or before dilution for infusion)

500 mg/100 mg powder for solution for injection or infusion

The reconstituted solution (1 vial with 10 ml of Water for Injections Ph.Eur.) should be used or diluted immediately, within 20 minutes.

1000 mg/200 mg powder for solution for injection or infusion

The reconstituted solution (1 vial with 20 ml of Water for Injections Ph.Eur.) should be used or diluted immediately, within 20 minutes.

Diluted for intravenous infusion

500 mg/100 mg powder for solution for injection or infusion

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 2-3 hours at 25°C, or 8 hours at 5°C. From a microbiological point of view, the reconstituted and diluted solution (1 reconstituted vial in a minimum volume of 50 ml of infusion fluid) should be used immediately.

1000 mg/200 mg powder for solution for injection or infusion

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 2-3 hours at 25°C, or 8 hours at 5°C. From a microbiological point of view, the reconstituted and diluted solution (1 reconstituted vial in a minimum volume of 100 ml of infusion fluid) should be used immediately.

Intravenous infusions of amoxicillin/clavulanic acid may be given in a range of different intravenous fluids. Satisfactory antibiotic concentrations are retained at 5 °C and at room temperature (25°C) in the recommended volumes of the following infusion fluids. If reconstituted and maintained at room temperature (25°C), infusions should be completed within the times stated in the table below.

<u>Intravenous infusion</u>	<u>Stability period at 25°C</u>
Water for Injections Ph.Eur.	3 hours

0.9% w/v Sodium Chloride intravenous infusion (9 mg/ml)	3 hours
Compound Sodium Chloride Injection 1959 (Ringer's)	2 hours
Compound Sodium Lactate Intravenous Infusion (Ringer-Lactate:Hartmann's)	2 hours
0.3% w/v Potassium Chloride and 0.9% w/v Sodium Chloride Intravenous Infusion (3 mg/ml and 9 mg/ml)	2 hours

For storage at 5°C, reconstituted solutions of Fleming IV may be added to pre-refrigerated infusion bags containing either Water for Injections Ph. Eur. or sodium chloride BP (0.9% w/v), which may be stored for up to 8 hours. Thereafter, the infusion should be administered immediately after reaching room temperature.

The stability of Fleming IV solutions is concentration dependent. In the event that the use of more concentrated solutions is required, the stability period should be adjusted accordingly.

Fleming IV is less stable in infusions containing glucose, dextran or bicarbonate. Reconstituted solutions of amoxicillin/clavulanic acid may be injected into the drip tubing over a period of 3 to 4 min.

Any residual antibiotic solution should be discarded.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

Store in the original package in order to protect from moisture.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Fleming 600mg, powder for solution for injection or infusion is supplied as 10 ml round shaped flint glass of USP type I with 20mm neck , bromo butyl rubber stoppers and aluminium flip off seal. Such 10 vials are placed in a carton.

Fleming 1200mg, powder for solution for injection or infusion is supplied as clear 20 ml flint glass vials with 20mm Grey bromo butyl rubber stopper sterile and aluminium flip off seal. Such 5 vials are placed in a carton.

Not all pack size may be marketed in your country.

6.6 Special precautions for disposal and handling

For single use only. Discard any unused solution.

The reconstitution/dilution is to be made under aseptic conditions. The solution is to be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution should only be used if the solution is clear and free from particles.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Preparation of solutions for intravenous injection

500 mg/100 mg powder for solution for injection or infusion

Water for Injections Ph.Eur. is the normal solvent. Fleming 500 mg/100 mg should be dissolved in 10 ml of solvent. This yields approximately 10.5 ml of solution for single-dose use. A transient pink colouration may or may not develop during reconstitution. Reconstituted solutions are normally colourless to yellow in colour.

Fleming should be administered within 20 min of reconstitution.

1000 mg/200 mg powder for solution for injection or infusion

Water for Injections Ph.Eur. is the normal solvent. Fleming 1000 mg/200 mg should be dissolved in 20 ml of solvent. This yields approximately 20.9 ml of solution for single-dose use. A transient pink colouration may or may not develop during reconstitution. Reconstituted solutions are normally colourless to yellow in colour.

Fleming should be administered within 20 min of reconstitution.

Preparation of solutions for intravenous infusion

Fleming vials are not suitable for multi-dose use.

500 mg/100 mg powder for solution for injection or infusion

Fleming should be reconstituted as described above for injection. Without delay the reconstituted solution should be added to 50 ml of infusion fluid using a minibag or inline burette.

1000 mg/200 mg powder for solution for injection or infusion

Fleming should be reconstituted as described above for injection. Without delay the reconstituted solution should be added to 100 ml of infusion fluid using a minibag or inline burette.

7. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER

MEDREICH LIMITED

NATCO Pharma Limited
Vijayapuri North Nagarjuna Sagar,
Nalgonda District - 508202
Andhra Pradesh, India
For: SANOFI

8. CONDITIONS FOR PRESCRIPTION AND RELEASE

List I

Sale with medical prescription

Sale without medical prescription

9. DATE OF REVISION OF THE TEXT

February 2018

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fleming® 600 mg poudre pour solution injectable ou perfusion (IV)

Fleming® 1200 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion (IV)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fleming 600mg, poudre pour solution injectable ou perfusion

Les substances actives sont l'amoxicilline et l'acide clavulanique. Chaque flacon contient de l'amoxicilline sous forme d'amoxicilline sodium BP/Ph Eur 500mg et de l'acide clavulanique sous forme de clavulanate de potassium BP/Ph Eur 100mg.

Fleming 1200mg, poudre pour solution injectable ou perfusion

Les substances actives sont l'amoxicilline et l'acide clavulanique. Chaque flacon contient de l'amoxicilline sous forme d'amoxicilline sodium BP/Ph Eur 1000mg et de l'acide clavulanique sous forme de clavulanate de potassium BP/Ph Eur 200mg.

Excipients à effet notoire:

Fleming poudre pour solution injectable ou perfusion contient du sodium et du potassium.

Cela doit être pris en compte en cas de contrôle de l'apport alimentaire en sodium.

Cela doit être pris en compte chez les patients insuffisants rénaux ou les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Fleming 600mg, poudre pour solution injectable ou perfusion

Chaque flacon contenant une poudre hygroscopique blanche.

Fleming 1200mg, poudre pour solution injectable ou perfusion

Chaque flacon contenant une poudre hygroscopique blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Fleming est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) :

- infections sévères O.R.L. (telles que mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite, lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques sévères),
- exacerbations de bronchite chronique (diagnostiquées de façon appropriée),
- pneumonie aiguë communautaire,
- cystite,
- pyélonéphrite,
- infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite,
- infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite,
- infections intra-abdominales,
- infections génitales de la femme.

Prophylaxie des infections associées à des interventions chirurgicales majeures chez l'adulte, telles que celles impliquant :

- l'appareil digestif,
- la cavité pelvienne,
- la tête et le cou,
- le système biliaire.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les doses sont exprimées en quantité d'amoxicilline/acide clavulanique, sauf lorsqu'elles sont indiquées par référence à un constituant individuel.

La dose de Fleming choisie pour traiter une infection particulière doit prendre en compte :

- les pathogènes escomptés et leur sensibilité probable aux agents antibactériens (voir rubrique 4.4),
- la sévérité et le foyer de l'infection,

- l'âge, le poids et la fonction rénale du patient (voir ci-dessous).

L'utilisation d'autres formulations de Fleming (par ex., fournissant des doses supérieures d'amoxicilline et/ou des rapports amoxicilline/acide clavulanique différents) doit être envisagée, si nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Fleming poudre pour solution injectable ou pour perfusion fournit une dose quotidienne totale de 3 000 mg d'amoxicilline et de 600 mg d'acide clavulanique lorsqu'elle est administrée conformément aux recommandations ci-dessous. Si une dose quotidienne supérieure d'amoxicilline est jugée nécessaire, il est recommandé de choisir une autre formulation intraveineuse de Fleming afin d'éviter l'administration inutile de fortes doses quotidiennes d'acide clavulanique.

La durée du traitement dépendra de la réponse du patient au traitement. Certaines infections (par ex., ostéomyélite) imposent un traitement prolongé. Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans avis médical (voir rubrique 4.4 sur le traitement prolongé).

Il convient de tenir compte des recommandations locales concernant la fréquence des prises d'amoxicilline/d'acide clavulanique.

Adultes et enfants de poids corporel \geq 40 kg

Pour le traitement des infections, comme indiqué à la rubrique 4.1 : 1000 mg/200 mg toutes les 8 heures.

En prophylaxie chirurgicale	<p>Pour les interventions de durée inférieure à 1 heure, la dose recommandée de Fleming est de 1000 mg/200 mg à 2 000 mg/200 mg administrés à l'induction de l'anesthésie (pour obtenir des doses de 2 000 mg/200 mg, utiliser une autre formulation IV de Fleming).</p> <p>Pour les interventions de durée supérieure à 1 heure, la dose recommandée de Fleming est de 1000 mg/200 mg à 2 000 mg/200 mg administrés à l'induction de l'anesthésie, pouvant aller jusqu'à 3 doses de 1000 mg/200 mg en 24 heures.</p> <p>Les signes cliniques évidents d'infection au cours de l'intervention nécessiteront l'administration postopératoire d'un traitement curatif intraveineux ou oral.</p>
-----------------------------	---

Enfants de poids corporel < 40 kg

Doses recommandées :

- Enfants de 3 mois et plus : 25 mg/5 mg par kg toutes les 8 heures.
- Enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 4 kg : 25 mg/5 mg par kg toutes les 12 heures.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire.

Patients insuffisants rénaux

Les adaptations posologiques reposent sur la concentration maximale recommandée d'amoxicilline.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (Clcr) supérieure à 30 ml/min.

Adultes et enfants de poids corporel ≥ 40 kg

CrCl de 10-30 ml/min	Dose initiale de 1000 mg/200 mg, puis 500 mg/100 mg deux fois par jour
CrCl < 10 ml/min	Dose initiale de 1000 mg/200 mg, puis 500 mg/100 mg toutes les 24 heures
Patients hémodialysés	Dose initiale de 1000 mg/200 mg, puis 500 mg/100 mg toutes les 24 heures, plus une dose de 500 mg/100 mg à la fin de la dialyse (car les concentrations sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique sont diminuées)

Enfants de poids corporel ≥ 40 kg

CrC de 10-30 ml/min	25 mg/5 mg par kg toutes les 12 heures
CrCl < 10 ml/min	25 mg/5 mg par kg toutes les 24 heures
Patients hémodialysés	25 mg/5 mg par kg toutes les 24 heures, plus une dose de 12,5 mg/2,5 mg par kg à la fin de la dialyse (car les concentrations sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique sont diminuées)

Patients insuffisants hépatiques

Utiliser avec prudence et surveiller la fonction hépatique régulièrement (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d'administration

Fleming est destiné à une administration intraveineuse.

Fleming peut être administré, soit par injection intraveineuse lente pendant 3 à 4 minutes directement dans une veine ou via un système de goutte-à-goutte, soit par perfusion sur une période de 30 à 40 minutes. Fleming n'est pas adapté à une administration intramusculaire.

Chez l'enfant de moins de 3 mois, Fleming doit être administré en perfusion uniquement.

Le traitement par Fleming peut être débuté par une formulation intraveineuse et complété par une formulation orale appropriée, selon le patient.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, aux pénicillines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par ex., anaphylaxie) à une autre bêta-lactamine (par ex., une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame).

Antécédent d'ictère/atteinte hépatique lié à l'amoxicilline/acide clavulanique (voir rubrique 4.8).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de débuter un traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique, un interrogatoire approfondi est nécessaire afin de rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres bêta-lactamines (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) graves et parfois fatales ont été observées chez des patients traités par pénicillines. La survenue de telles réactions est plus probable chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les personnes atteintes d'atopie. La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique et la mise en oeuvre d'un autre traitement adapté.

En cas d'infection avérée par des organismes sensibles à l'amoxicilline, il conviendra d'envisager de remplacer l'association amoxicilline/acide clavulanique par l'amoxicilline, selon les recommandations officielles.

Cette formulation de Fleming peut ne pas convenir lorsqu'il existe un risque important que les pathogènes escomptés soient résistants aux bêta-lactamines, sans médiation par les bêta-lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Comme aucune donnée spécifique sur le T>MIC n'est disponible et comme les données des formulations orales comparables sont insuffisantes, cette formulation (sans ajout supplémentaire d'amoxicilline) peut ne pas convenir au traitement de *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline.

Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients recevant des doses élevées (voir rubrique 4.8).

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être évitée en cas de suspicion de mononucléose infectieuse, car la survenue d'une éruption morbilliforme a été associée à cette pathologie après l'utilisation d'amoxicilline.

L'utilisation concomitante d'allopurinol pendant le traitement par amoxicilline peut augmenter la probabilité de survenue de réactions cutanées allergiques.

Une utilisation prolongée peut entraîner occasionnellement la prolifération d'organismes non sensibles.

La survenue au début du traitement d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, peut être le symptôme d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.8). Cette réaction nécessite l'arrêt du traitement par Fleming, et contre-indique toute future utilisation d'amoxicilline chez le patient.

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.8).

Des effets hépatiques ont été signalés essentiellement chez les hommes et les patients âgés et pourraient être associés à un traitement prolongé. Ces effets ont très rarement été

rapportés chez l'enfant. Dans toutes les populations, les signes et symptômes apparaissent généralement pendant ou peu de temps après le traitement mais, dans certains cas, ils peuvent ne survenir que plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ils sont généralement réversibles. Les effets hépatiques peuvent être sévères et des décès ont été signalés dans des circonstances extrêmement rares. Ils ont presque toujours concerné des patients présentant une pathologie sous-jacente grave ou prenant des médicaments concomitants connus pour leur potentiel à induire des effets hépatiques (voir rubrique 4.8).

Des cas de colite associée aux antibiotiques, d'une sévérité pouvant aller de légère à menaçant le pronostic vital, ont été rapportés avec presque tous les agents antibactériens, y compris l'amoxicilline (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic en cas de survenue de diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. En cas de survenue de colite associée aux antibiotiques, l'association amoxicilline/acide clavulanique doit immédiatement être arrêtée ; un médecin devra être consulté et un traitement approprié devra être instauré. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation.

En cas de traitement prolongé, il est recommandé de surveiller régulièrement les fonctions organiques, en particulier les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.

De rares cas de prolongation du temps de Quick ont été signalés chez des patients recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être mise en place lorsque des anticoagulants sont prescrits simultanément. Une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire pour maintenir le niveau souhaité d'anticoagulation (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Chez les patients avec une insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée à la sévérité de celle-ci (voir rubrique 4.2).

De très rares cas de cristallurie ont été observés chez des patients ayant un faible débit urinaire, principalement lors d'une administration parentérale. En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et une émission d'urine adéquats pour réduire le risque de cristallurie à l'amoxicilline. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (voir rubrique 4.9).

Lors d'un traitement par l'amoxicilline, il convient d'utiliser la méthode enzymatique avec la glucose oxydase lors de la recherche de la présence de glucose dans les urines car les méthodes non enzymatiques peuvent conduire à des résultats faussement positifs.

La présence d'acide clavulanique dans Fleming peut être à l'origine d'une liaison non spécifique des IgG et de l'albumine sur les membranes des globules rouges, conduisant à un test de Coombs faussement positif.

Il a été rapporté une positivité du test d'épreuve immuno-enzymatique Aspergillus Platelia du laboratoire Bio-Rad chez des patients sous amoxicilline/acide clavulanique. Or ces patients n'étaient pas infectés par Aspergillus. Des réactions croisées avec des polysaccharides et polyfuranoses non-Aspergillus ont été signalés lors du test de dosage

immuno-enzymatique *Aspergillus Platelia* du laboratoire Bio-Rad. Par conséquent, les résultats d'analyse positifs chez les patients sous amoxicilline/acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes diagnostiques.

Fleming poudre pour solution injectable ou perfusion contient du sodium et du potassium.

Fleming 600mg, poudre pour solution injectable ou perfusion

- Fleming 600mg, poudre pour solution injectable contient 530,0 mg d'amoxicilline sodium équivalent à 500mg d'amoxicilline.

Cela doit être pris en compte en cas de contrôle de l'apport alimentaire en sodium.

- Fleming 600mg, poudre pour solution injectable contient 119,0 mg de clavulanate de potassium équivalent à 100mg d'acide clavulanique.

Cela doit être pris en compte chez les patients insuffisants rénaux ou les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

Fleming 1200mg, poudre pour solution injectable ou perfusion

- Fleming 1200mg, poudre pour solution injectable contient 1060,0 mg d'amoxicilline sodium équivalent à 1000mg d'amoxicilline.

Cela doit être pris en compte en cas de contrôle de l'apport alimentaire en sodium.

- Fleming 1200mg, poudre pour solution injectable contient 238,0 mg de clavulanate de potassium équivalent à 200mg de potassium.

Cela doit être pris en compte chez les patients insuffisants rénaux ou les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux sont souvent administrés simultanément avec des antibiotiques de la famille des pénicillines sans qu'aucune interaction n'ait été signalée. Toutefois, des cas d'augmentation de l'INR ont été rapportés chez des patients maintenus sous acénocoumarol ou warfarine pendant l'administration d'amoxicilline. Si une co-administration est nécessaire, il convient de surveiller avec attention le temps de Quick ou l'INR lors de l'ajout ou du retrait d'amoxicilline. En outre, une adaptation posologique des anticoagulants oraux peut être nécessaire (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Méthotrexate

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion de méthotrexate et augmenter ainsi sa toxicité.

Probénécide

L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante de probénécide peut conduire à une augmentation prolongée de la concentration sanguine d'amoxicilline, mais pas de l'acide clavulanique.

Mycophénolate mofétil

Chez des patients traités par du mycophénolate mofétil, une diminution d'environ 50 % des concentrations résiduelles du métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), a été

rapportée dans les jours qui suivent le début du traitement oral associant amoxicilline et acide clavulanique. Le changement de concentration résiduelle n'implique pas forcément de modification dans l'exposition globale au MPA. Par conséquent, une modification de la dose de mycophénolate mofétil ne devrait normalement pas s'avérer nécessaire en l'absence de signe clinique de dysfonctionnement du greffon. Toutefois, une étroite surveillance clinique s'impose pendant l'administration de l'association, ainsi que peu de temps après la fin du traitement antibiotique.

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire/foetal et/ou l'accouchement et/ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les données limitées sur l'utilisation de l'association amoxicilline/acide clavulanique chez la femme enceinte n'indiquent pas d'augmentation du risque de malformations congénitales. Une seule étude menée chez des femmes présentant une rupture prématurée des membranes foetales avant terme a indiqué que le traitement prophylactique par amoxicilline/acide clavulanique pourrait être associé à une augmentation du risque d'entérococolite nécrosante chez les nouveau-nés. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, à moins que le médecin la considère nécessaire.

Allaitement

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (les effets de l'acide clavulanique sur le nourrisson allaité ne sont pas connus). Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité et pourraient nécessiter l'arrêt de l'allaitement. La possibilité d'une sensibilisation doit être prise en compte. L'association amoxicilline-acide clavulanique ne peut être utilisée pendant l'allaitement qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par le médecin traitant.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, la survenue d'effets indésirables (par ex., réactions allergiques, vertiges, convulsions) pouvant avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines est possible (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, les nausées et les vomissements.

Les effets indésirables identifiés dans les études cliniques et depuis la commercialisation de Fleming sont mentionnés ci-dessous selon la classification MedDRA par système-organe.

La terminologie suivante est utilisée pour classer les effets indésirables en fonction de leur fréquence : Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $<1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1000$)

Très rare ($<1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

<u>Infections et infestations</u>	
Candidose cutané-muqueuse	Fréquent
Prolifération de micro-organismes non sensibles	Fréquence indéterminée
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	
Leucopénie réversible (y compris neutropénie)	Rare
Thrombopénie	Rare
Agranulocytose réversible	Fréquence indéterminée
Anémie hémolytique	Fréquence indéterminée
Prolongation du temps de saignement et du temps de Quick ¹	Fréquence indéterminée
<u>Affections du système immunitaire¹⁰</u>	
Œdème angioneurotique	Fréquence indéterminée
Anaphylaxie	Fréquence indéterminée
Maladie sérique	Fréquence indéterminée
Vascularite d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée
<u>Affections du système nerveux</u>	
Sensation vertigineuse	Peu fréquent
Céphalée	Peu fréquent
Convulsions ²	Fréquence indéterminée
Méningite aseptique	Fréquence indéterminée
<u>Affections vasculaires</u>	
Thrombophlébite ³	Rare
<u>Affections gastro-intestinales</u>	
Diarrhée	Fréquent
Nausée ³	Peu fréquent
Vomissement	Peu fréquent
Indigestion	Peu fréquent
Colite associée aux antibiotiques ⁴	Fréquence indéterminée
<u>Affections hépatobiliaires</u>	
Élévations des taux d'ASAT et/ou d'ALAT ⁵	Peu fréquent
Hépatite ⁶	Fréquence indéterminée
Ictère cholestatique ⁶	Fréquence indéterminée
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané⁷</u>	
Rash cutané	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Érythème polymorphe	Rare
Syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée
Nécrolyse épidermique toxique	Fréquence indéterminée
Dermatite bulleuse ou exfoliatrice	Fréquence indéterminée
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ⁹	Fréquence indéterminée
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)	Fréquence indéterminée

<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>	
Néphrite interstitielle	Fréquence indéterminée
Cristallurie ⁸	Fréquence indéterminée
1 Voir rubrique 4. 4 2 Voir rubrique 4.4 3 Au site d'injection 4 Y compris colite pseudo-membraneuse et colite hémorragique (voir rubrique 4.4) 5 Une élévation modérée des taux d'ASAT et/ou d'ALAT a été notée chez des patients traités par des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, mais la signification de ces augmentations est inconnue. 6 Ces effets ont été observés avec d'autres pénicillines et céphalosporines (voir rubrique 4.4). 7 En cas de survenue de dermatite d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu (voir rubrique 4.4). 8 Voir rubrique 4.9 9 Voir rubrique 4.4 10 Voir rubriques 4.3 et 4.4	

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes de surdosage

Des symptômes gastro-intestinaux et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique sont possibles. Des cas de cristallurie à l'amoxicilline conduisant parfois à une insuffisance rénale ont été observés (voir rubrique 4.4).

Des convulsions sont possibles chez les patients insuffisants rénaux ou recevant des doses élevées.

Une précipitation de l'amoxicilline a été constatée dans les sondes vésicales, en particulier après administration intraveineuse de doses importantes. Il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'intoxication

Le traitement des signes gastro-intestinaux est symptomatique et fait intervenir une surveillance particulière de l'équilibre hydro-électrolytique.

L'amoxicilline et l'acide clavulanique peuvent être éliminés de la circulation sanguine par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Association de pénicillines, y compris inhibiteurs de la bêta-lactamase ; code ATC : J01CR02

Mode d'action

L'amoxicilline est une pénicilline semisynthétique (antibiotique de la famille des bêta-lactamines), qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent désignées par protéines liant la pénicilline ou PLP) de la voie de biosynthèse des peptidoglycanes bactériens, composants structurels de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse des peptidoglycanes conduit à un affaiblissement de la paroi cellulaire, souvent suivi par la lyse et la mort cellulaires.

L'amoxicilline étant sujette à la dégradation par les bêta-lactamases produites par les bactéries résistantes, son spectre d'activité lorsqu'elle est administrée seule n'inclut pas les organismes produisant ces enzymes.

L'acide clavulanique est une bêta-lactamine structurellement liée aux pénicillines. Il inhibe certaines enzymes bêta-lactamases et évite ainsi l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique n'a pas, à lui seul, un effet antibactérien cliniquement pertinent.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (T > CMI) est considéré comme étant le paramètre majeur de l'efficacité de l'amoxicilline.

Mécanismes de résistance

Les deux principaux mécanismes de résistance à l'amoxicilline/acide clavulanique sont :

- Inactivation par les bêta-lactamases bactériennes non inhibées par l'acide clavulanique, y compris de classes B, C et D ;
- Modification des PLP, qui réduit l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible.

L'imperméabilité des bactéries ou les mécanismes de pompe à efflux peuvent entraîner une résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries à Gram négatif.

Valeurs critiques

Les concentrations critiques pour l'amoxicilline/acide clavulanique dérivent de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Organisme	Valeurs critiques de sensibilité (µg/ml)		
	Sensible	Sensibilité intermédiaire	Résistant
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Staphylocoques négatifs pour la coagulase ²	≤ 0.25		> 0.25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptocoque des groupes A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.5	1-2	> 2
Entérobactéries ^{1,4}	-	-	>8
Anaérobies Gram-négatif ¹	≤ 4	8	>8
Anaérobies Gram-positif ¹	≤ 4	8	>8
Concentrations critiques indépendantes de l'espèce ¹	≤ 2	4-8	>8

- 1 Les valeurs indiquées correspondent aux concentrations d'amoxicilline. Pour les essais de sensibilité, la concentration de l'acide clavulanique est fixée à 2 mg/l.
- 2 Les valeurs indiquées correspondent aux concentrations d'oxacilline.
- 3 Les concentrations critiques fournies dans le tableau reposent sur les concentrations critiques de l'ampicilline.
- 4 La concentration critique de résistance R > 8 mg/l garantit que tous les isolats ayant des mécanismes de résistance sont signalés comme résistants.
- 5 Les concentrations critiques fournies dans le tableau reposent sur les concentrations critiques de la benzylpénicilline.

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces et il est souhaitable de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, en particulier pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque que l'intérêt du médicament dans certaines types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

<u>Espèces habituellement sensibles</u>
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méticilline)£ <i>Staphylocoques négatifs pour la coagulase</i> (sensibles à la méticilline) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> 1 <i>Streptococcus pyogenes</i> et autres streptocoques bêta-hémolytiques Groupe des <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> 2 <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> § <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaérobies</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Espèces inconstamment sensibles</u>
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecium</i> § <u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Espèces naturellement résistantes</u>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Autres

Chlamydia trachomatis

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Sensibilité modérée naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance.

£ Tous les staphylocoques résistants à la méthicilline sont résistants à l'association amoxicilline/acide clavulanique.

§ Toutes les souches résistantes à l'amoxicilline, sans médiation par les bêta-lactamases, sont résistantes à l'association amoxicilline/acide clavulanique.

1 Il est possible que cette formulation de l'association amoxicilline/acide clavulanique ne convienne pas au traitement de *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline (voir rubriques 4.2 et 4.4).

2 L'existence de certaines souches de sensibilité diminuée a été rapportée dans certains pays de l'Union Européenne avec une fréquence supérieure à 10%.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les résultats pharmacocinétiques d'études dans lesquelles l'association amoxicilline/acide clavulanique était administrée à des groupes de volontaires sains sous forme d'une injection intraveineuse en bolus de 500 mg/100 mg ou bien de 1000 mg/200 mg sont présentés ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques moyens (± DS)					
<i>Injection intraveineuse en bolus</i>					
Dose administrée	Amoxicilline				
	Dose	Conc. sérique moyenne au pic (µg/ml)	T 1/2 (h)	ASC (h.mg/l)	Récupération urinaire (% 0 à 6 h)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32.2	1.07	25.5	66.5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105.4	0.9	76.3	77.4
Acide clavulanique					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10.5	1.12	9.2	46.0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28.5	0.9	27.9	63.8

AMX – amoxicilline, AC : acide clavulanique

Distribution

Environ 25 % de l'acide clavulanique plasmatique total et 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines. Le volume apparent de distribution est d'environ 0,3 à 0,4 l/kg pour l'amoxicilline et d'environ 0,2 l/kg pour l'acide clavulanique.

Après administration intraveineuse, l'amoxicilline et l'acide clavulanique ont été détectés dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les liquides synovial et péritonéal, la bile et le pus. L'amoxicilline ne se distribue pas dans le liquide céphalorachidien de manière adéquate.

Les études animales n'ont pas montré d'accumulation tissulaire significative de substance dérivée du médicament, pour l'un ou l'autre constituant. L'amoxicilline, comme la majorité des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel. Des traces d'acide clavulanique sont également trouvées dans le lait maternel (voir rubrique 4.6).

Il a été montré que l'amoxicilline et l'acide clavulanique traversent la barrière placentaire (voir rubrique 4.6).

Biotransformation

L'amoxicilline est partiellement excrétée dans l'urine sous forme d'acide pénicilloïque inactif, dans une proportion pouvant atteindre 10 à 25 % de la dose initiale. L'acide clavulanique est largement métabolisé chez l'homme et éliminé dans les urines et les selles, et sous forme de dioxyde de carbone dans l'air expiré.

Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est rénale, tandis que l'acide clavulanique est éliminé à la fois par des mécanismes rénaux et non rénaux.

L'association amoxicilline/acide clavulanique possède une demi-vie d'élimination moyenne d'environ une heure et une clairance totale moyenne d'environ 25 l/h chez les sujets sains. Environ 60 à 70 % de l'amoxicilline et environ 40 à 65 % de l'acide clavulanique sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine au cours des 6 heures suivant l'administration de comprimés uniques de Fleming 250 mg/125 mg ou 500 mg/125 mg. Diverses études ont montré que l'excrétion urinaire est de 50 à 85 % pour l'amoxicilline et de 27 à 60 % pour l'acide clavulanique sur une période de 24 heures. Dans le cas de l'acide clavulanique, la majeure partie du médicament est excrétée au cours des 2 premières heures suivant l'administration.

L'utilisation concomitante de probénécide retarde l'excrétion de l'amoxicilline, mais ne retarde pas l'excrétion rénale de l'acide clavulanique (voir rubrique 4.5).

Age

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline chez les jeunes enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans est semblable à celle des enfants plus âgés et des adultes. Chez les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés), pendant la première semaine de vie, l'administration doit se limiter à deux fois par jour en raison de l'immaturation de la voie d'élimination rénale. En raison d'une probabilité accrue de détérioration de la fonction rénale chez les patients âgés, il convient de sélectionner la dose avec soin et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Patients insuffisants rénaux

La clairance sérique totale de l'association amoxicilline/acide clavulanique diminue proportionnellement à la baisse de la fonction rénale. Une réduction plus prononcée de la clairance du médicament est observée pour l'amoxicilline par rapport à l'acide clavulanique, car une proportion supérieure d'amoxicilline est excrétée par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, la dose doit donc être sélectionnée de manière à éviter une accumulation inutile d'amoxicilline tout en maintenant une concentration adéquate d'acide clavulanique (voir rubrique 4.2).

Patients insuffisants hépatiques

L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être utilisée avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques et la fonction hépatique doit être surveillée régulièrement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicologie en administration répétée conduites chez le chien avec l'association amoxicilline/acide clavulanique montrent un potentiel d'irritation gastrique, des vomissements et une décoloration de la langue.

Il n'a pas été conduit d'études de cancérogenèse avec l'association amoxicilline/acide clavulanique ou ses constituants.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Aucun

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés en rubrique 6.6.

Fleming poudre pour solution injectable ou perfusion ne doit pas être mélangé avec des produits sanguins ni avec d'autres liquides protéiques tels que les hydrolysats de protéine ou les émulsions lipidiques intraveineuses. Dans le cas où Fleming serait prescrit avec un aminoglycoside, ces deux antibiotiques ne doivent pas être mélangés, ni dans la seringue, ni dans le flacon de perfusion ni dans le nécessaire de perfusion, car cela entraînerait une perte d'activité de l'aminoglycoside.

Les solutions de Fleming ne doivent pas être mélangées avec des perfusions contenant du glucose, du dextran ou du bicarbonate.

6.3 Durée de conservation

Poudre en flacon

24 mois.

Solution reconstitués (pour injection intraveineuse ou, avant dilution pour perfusion)

500 mg/100 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion

La solution reconstituée (correspondant à 1 flacon reconstitué avec 10 ml d'eau pour préparations injectables Ph. Eur.) doit être utilisée ou diluée immédiatement, ou au maximum dans les 20 minutes.

1000 mg/200 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion

La solution reconstituée (correspondant à 1 flacon reconstitué avec 20 ml d'eau pour préparations injectables Ph. Eur.) doit être utilisée ou diluée immédiatement, ou au maximum dans les 20 minutes.

Solution diluée pour perfusion intraveineuse

500 mg/100 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion

La stabilité physicochimique après dilution a été démontrée pendant 2-3 heures à une température de 25 °C, ou 8 heures à une température de 5 °C. D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et diluée (1 flacon reconstitué, dilué dans un liquide de perfusion d'un volume de 50 ml minimum) doit être utilisée immédiatement.

1000 mg/200 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion

La stabilité physicochimique après dilution a été démontrée pendant 2-3 heures à une température de 25 °C, ou 8 heures à une température de 5 °C. D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et diluée (1 flacon reconstitué, dilué dans un liquide de perfusion d'un volume de 100 ml minimum) doit être utilisée immédiatement.

Les perfusions par voie intraveineuse d'amoxicilline/acide clavulanique peuvent être préparées à l'aide de différents liquides de perfusion. La conservation des solutions reconstituées d'antibiotiques, à une température de 5 °C ou à température ambiante (25 °C), dans les volumes recommandés des solutions injectables indiquées ci-dessous, maintient une concentration d'antibiotique satisfaisante. Après reconstitution du produit et sous réserve d'une conservation à température ambiante (25 °C), l'administration en perfusion doit être effectuée dans les délais indiqués dans le tableau ci-dessous :

<u>Solutions pour perfusion intraveineuse</u>	<u>Stabilité à 25 °C</u>
Eau pour préparations injectables Ph. Eur.	3 heures
Solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % m/v (9 mg/ml)	3 heures
Solution injectable composée de chlorure de sodium (solution de Ringer)	2 heures
Solution de lactate de sodium (Ringer–Lactate : Hartmann's)	2 heures
Solution composée de chlorure de potassium à 0,3 % m/v et de solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v (3 mg/ml et 9 mg/ml)	2 heures

Pour une conservation à une température de 5 °C, les solutions reconstituées de Fleming IV peuvent être transférées dans des poches pour perfusion pré-réfrigérées contenant soit une eau pour préparations injectables Ph. Eur., soit une solution de chlorure de sodium (Pharmacopée britannique ou BP) (0,9 % m/v), et peuvent alors être conservées jusqu'à 8 heures. Les solutions pour perfusion doivent par la suite être administrées immédiatement après avoir atteint le niveau de la température ambiante.

La stabilité des solutions de Fleming IV dépend de leur concentration. Dans le cas où le

recours à des solutions plus concentrées s'avère nécessaire, la durée de stabilité doit être ajustée en conséquence.

Fleming IV est moins stable lorsqu'il est utilisé en perfusion avec des solutions injectables à base de glucose, de dextran ou de bicarbonate. Les solutions reconstituées de l'association amoxicilline/acide clavulanique peuvent être administrées par injection d'une durée de 3 à 4 minutes via un système de goutte-à-goutte.

Toute solution antibiotique non utilisée doit être éliminée.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Pour les modalités de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Fleming 600mg, poudre pour solution injectable ou perfusion est fourni dans un flacon de 10 ml en verre USP transparent de type I avec un col de 20 mm, muni d'un bouchon en caoutchouc bromo butyle gris et d'un joint d'étanchéité en aluminium. 10 flacons sont placés dans un carton.

Fleming 1200mg, poudre pour solution injectable ou perfusion est fourni dans un flacon de 20 ml en verre USP transparent de type I muni d'un bouchon en caoutchouc bromo butyle gris et d'un joint d'étanchéité en aluminium. 5 flacons sont placés dans un carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

MEDREICH LIMITED

NATCO Pharma Limited

Vijayapuri North Nagarjuna Sagar,

Nalgonda District - 508202

Andhra Pradesh, Inde

Pour: SANOFI

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Liste I

Vente avec prescription médicale

Vente sans prescription médicale

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Fevrier 2018